

Приложение I

Списък на имената, фармацевтичната форма, концентрацията на ветеринарномедицинския продукт, видовете животни, за които е предназначен и притежателите на лиценза за употреба в държавите-членки

Държава-членка ЕС/ЕИП	Притежател на лиценз за употреба	Търговско наименование	Концентрация	Фармацевтична форма	Вид животни
Австрия	LABORATORIOS HIPRA, S.A. Avda. la Selva, 135 17170- AMER (Girona) ИСПАНИЯ	HIPRABOVIS PNEUMOS - Emulsion zur Injektion für Rinder	<i>Mannheimia haemolytica</i> Биотип А серотип А1, инактивирана безклетъчна суспензия, съдържаща левкотоксид по Европейската фармакопея. Инактивиран щам Бейли на <i>Histophilus somni</i> .	Инжекционна емулсия	Говеда над двумесечна възраст
Белгия	LABORATORIOS HIPRA, S.A. Avda. la Selva, 135 17170- AMER (Girona) ИСПАНИЯ	HIPRABOVIS PNEUMOS	<i>Mannheimia haemolytica</i> Биотип А серотип А1, инактивирана безклетъчна суспензия, съдържаща левкотоксид по Европейската фармакопея. Инактивиран щам Бейли на <i>Histophilus somni</i> .	Инжекционна емулсия	Говеда над двумесечна възраст
Чешка република	LABORATORIOS HIPRA, S.A. Avda. la Selva, 135 17170- AMER (Girona) ИСПАНИЯ	HIPRABOVIS PNEUMOS Injekční emulze pro skot	<i>Mannheimia haemolytica</i> Биотип А серотип А1, инактивирана безклетъчна суспензия, съдържаща левкотоксид по Европейската фармакопея. Инактивиран щам Бейли на <i>Histophilus somni</i> .	Инжекционна емулсия	Говеда над двумесечна възраст
Дания	LABORATORIOS HIPRA, S.A. Avda. la Selva, 135 17170- AMER (Girona) ИСПАНИЯ	HIPRABOVIS PNEUMOS	<i>Mannheimia haemolytica</i> Биотип А серотип А1, инактивирана безклетъчна суспензия, съдържаща левкотоксид по Европейската фармакопея. Инактивиран щам Бейли на <i>Histophilus somni</i> .	Инжекционна емулсия	Говеда над двумесечна възраст

Държава-членка ЕС/ЕИП	Притежател на лиценз за употреба	Търговско наименование	Концентрация	Фармацевтична форма	Вид животни
Франция	LABORATORIOS HIPRA, S.A. Avda. la Selva, 135 17170- AMER (Girona) ИСПАНИЯ	HIPRABOVIS PNEUMOS EMULSION INJECTABLE POUR BOVINS	<i>Mannheimia haemolytica</i> Биотип А серотип А1, инактивирана безклетъчна суспензия, съдържаща левкотоксид по Европейската фармакопея. Инактивиран щам Бейли на <i>Histophilus somni</i> .	Инжекционна емулсия	Говеда над двумесечна възраст
Германия	LABORATORIOS HIPRA, S.A. Avda. la Selva, 135 17170- AMER (Girona) ИСПАНИЯ	HIPRABOVIS PNEUMOS	<i>Mannheimia haemolytica</i> Биотип А серотип А1, инактивирана безклетъчна суспензия, съдържаща левкотоксид по Европейската фармакопея. Инактивиран щам Бейли на <i>Histophilus somni</i> .	Инжекционна емулсия	Говеда над двумесечна възраст
Гърция	LABORATORIOS HIPRA, S.A. Avda. la Selva, 135 17170- AMER (Girona) ИСПАНИЯ	HIPRABOVIS PNEUMOS	<i>Mannheimia haemolytica</i> Биотип А серотип А1, инактивирана безклетъчна суспензия, съдържаща левкотоксид по Европейската фармакопея. Инактивиран щам Бейли на <i>Histophilus somni</i> .	Инжекционна емулсия	Говеда над двумесечна възраст
Унгария	LABORATORIOS HIPRA, S.A. Avda. la Selva, 135 17170- AMER (Girona) ИСПАНИЯ	HIPRABOVIS PNEUMOS vakcina A.U.V.	<i>Mannheimia haemolytica</i> Биотип А серотип А1, инактивирана безклетъчна суспензия, съдържаща левкотоксид по Европейската фармакопея. Инактивиран щам Бейли на <i>Histophilus somni</i> .	Инжекционна емулсия	Говеда над двумесечна възраст

Държава-членка ЕС/ЕИП	Притежател на лиценз за употреба	Търговско наименование	Концентрация	Фармацевтична форма	Вид животни
Ирландия	LABORATORIOS HIPRA, S.A. Avda. la Selva, 135 17170- AMER (Girona) ИСПАНИЯ	HIPRABOVIS PNEUMOS Emulsion for injection for cattle	<i>Mannheimia haemolytica</i> Биотип А серотип А1, инактивирана безклетъчна суспензия, съдържаща левкотоксид по Европейската фармакопея. Инактивиран щам Бейли на <i>Histophilus somni</i> .	Инжекционна емулсия	Говеда над двумесечна възраст
Италия	LABORATORIOS HIPRA, S.A. Avda. la Selva, 135 17170- AMER (Girona) ИСПАНИЯ	HIPRABOVIS PNEUMOS Emulsion for injection for cattle	<i>Mannheimia haemolytica</i> Биотип А серотип А1, инактивирана безклетъчна суспензия, съдържаща левкотоксид по Европейската фармакопея. Инактивиран щам Бейли на <i>Histophilus somni</i> .	Инжекционна емулсия	Говеда над двумесечна възраст
Полша	LABORATORIOS HIPRA, S.A. Avda. la Selva, 135 17170- AMER (Girona) ИСПАНИЯ	HIPRABOVIS PNEUMOS emulsja do wstrzykiwań dla bydła	<i>Mannheimia haemolytica</i> Биотип А серотип А1, инактивирана безклетъчна суспензия, съдържаща левкотоксид по Европейската фармакопея. Инактивиран щам Бейли на <i>Histophilus somni</i> .	Инжекционна емулсия	Говеда над двумесечна възраст
Португалия	LABORATORIOS HIPRA, S.A. Avda. la Selva, 135 17170- AMER (Girona) ИСПАНИЯ	HIPRABOVIS PNEUMOS Emulsão para injeção para bovinos	<i>Mannheimia haemolytica</i> Биотип А серотип А1, инактивирана безклетъчна суспензия, съдържаща левкотоксид по Европейската фармакопея. Инактивиран щам Бейли на <i>Histophilus somni</i> .	Инжекционна емулсия	Говеда над двумесечна възраст

Държава-членка ЕС/ЕИП	Притежател на лиценз за употреба	Търговско наименование	Концентрация	Фармацевтична форма	Вид животни
Словакия	LABORATORIOS HIPRA, S.A. Avda. la Selva, 135 17170- AMER (Girona) ИСПАНИЯ	HIPRABOVIS PNEUMOS injekčná emulzia pre dobytok	<i>Mannheimia haemolytica</i> Биотип А серотип А1, инактивирана безклетъчна суспензия, съдържаща левкотоксид по Европейската фармакопея. Инактивиран щам Бейли на <i>Histophilus somni</i> .	Инжекционна емулсия	Говеда над двумесечна възраст
Испания	LABORATORIOS HIPRA, S.A. Avda. la Selva, 135 17170- AMER (Girona) ИСПАНИЯ	HIPRABOVIS PNEUMOS	<i>Mannheimia haemolytica</i> Биотип А серотип А1, инактивирана безклетъчна суспензия, съдържаща левкотоксид по Европейската фармакопея. Инактивиран щам Бейли на <i>Histophilus somni</i> .	Инжекционна емулсия	Говеда над двумесечна възраст
Нидерландия	LABORATORIOS HIPRA, S.A. Avda. la Selva, 135 17170- AMER (Girona) ИСПАНИЯ	HIPRABOVIS PNEUMOS	<i>Mannheimia haemolytica</i> Биотип А серотип А1, инактивирана безклетъчна суспензия, съдържаща левкотоксид по Европейската фармакопея. Инактивиран щам Бейли на <i>Histophilus somni</i> .	Инжекционна емулсия	Говеда над двумесечна възраст
Обединеното кралство	LABORATORIOS HIPRA, S.A. Avda. la Selva, 135 17170- AMER (Girona) ИСПАНИЯ	HIPRABOVIS PNEUMOS Emulsion for Injection for Cattle	<i>Mannheimia haemolytica</i> Биотип А серотип А1, инактивирана безклетъчна суспензия, съдържаща левкотоксид по Европейската фармакопея. Инактивиран щам Бейли на <i>Histophilus somni</i> .	Инжекционна емулсия	Говеда над двумесечна възраст

Приложение II

**Научни заключения и основания за временно спиране на
лиценза(лицензите) за употреба**

ОБЩО РЕЗЮМЕ НА НАУЧНАТА ОЦЕНКА НА HIPRABOVIS PNEUMOS ИНЖЕКЦИОННА ЕМУЛСИЯ ЗА ГОВЕДА И СВЪРЗАНИ С НЕГО ИМЕНА

1. Въведение

HIPRABOVIS PNEUMOS инжекционна емулсия за говеда е инактивирана ваксина за намаляване на клиничните симптоми и белодробните лезии, причинени от *Mannheimia haemolytica* серотип A1 и *Histophilus somni*, при телета над двумесечна възраст.

От октомври 2010 г. броят на съобщенията, наподобяващи анафилактични събития, е нараснал (от 12 на 24), най-значимо в четири от 16-те държави-членки на Европейския съюз (ЕС), където продуктът е лицензиран. Тези съобщения повдигат загриженост относно потенциална връзка с употребата на HIPRABOVIS PNEUMOS инжекционна емулсия при говеда. Въпреки че не е ясно дали тези събития представят „същински“ анафилактични събития или са резултат от сходни клинични симптоми поради събития, свързани с анафилактоид или ендотоксин, терминът „анафилактичен тип“ оттук нататък се използва за описване на съобщените събития. Най-голям брой нежелани събития е съобщен във Франция. След първоначалното пускане на пазара във Франция през 2009 г., честотата на съобщаваните нежелани събития, във връзка с количеството на продавания продукт, са оценени на приблизително едно засегнато животно от 860 лекувани животни (девет съобщения за нежелани събития, включващи 69 засегнати животни, 18 от които умират). След оценка на нежеланите събития, френските компетентни органи считат, че съотношението полза/риск за продукта е неблагоприятно и временно спират лиценза за употреба във Франция, като предпазна мярка докато не се установи причината за нежеланите събития и не бъдат въведени коригиращи мерки.

Притежателят на лиценза за употреба доброволно спира продажбите на продукта през март 2011 г., първоначално във Франция и впоследствие във всички засегнати държави-членки на ЕС. Лицензите за употреба в Испания и Италия са временно спрени от националните компетентни органи съответно на 11 и 20 април 2011 г.

2. Обсъждане на наличните данни

Нежелани събития, касаещи реакции от анафилактичен тип, някои от които са фатални, са съобщени в четири държави-членки на ЕС. Към днешна дата не са съобщавани нежелани събития в останалите 12 засегнати държави-членки. Честотата на събитията варира сред държавите-членки и не изглежда да отразява пряко продаденото количество от продукта. Нежелани събития от анафилактичен тип са съобщавани с най-висока честота в три от 16-те държави-членки, където продуктът е лицензиран, Белгия, Франция и Италия. В допълнение в Испания, където са регистрирани приблизително половината от всички продажби на продукта в ЕС, към момента са съобщени две нежелани събития. Във Франция честотата на съобщените събития от анафилактичен тип е оценена на 0,177 % или 1 засегнато животно от 560 лекувани животни. Между 1 април 2010 г. и 28 февруари 2011 г. общата честота на нежеланите събития в ЕС е оценена на приблизително 0,048 % (или „редки“), а честотата на смъртните случаи е оценена на приблизително 0,0087 % (или „много редки“).

Комитетът по лекарствените продукти за ветеринарна употреба (CVMP) обърна внимание, че данните за лекарствена безопасност (съобщения за нежелани събития) показват, че честотата на съобщаваните събития от анафилактичен тип варира в рамките на ЕС. Комитетът взема под внимание възможната роля на допълнителни спомагащи фактори по отношение на съобщените

нежелани събития, като свързани с качеството (партида) реакции, реакции, свързани с животното (т.е. порода, възраст, чувствителност); взаимодействия; и/или географски фактори. Взема се предвид потенциалната връзка между съобщените нежелани събития и възможните ендотоксини ефекти, свързани с продукта. Въпреки това от оценените данни не би могло да се направи категорично заключение по отношение на тези хипотези. След оценяването на данните, представени от притежателя на лиценза за употреба, се счита, че информацията не е достатъчна за определянето на подлежащите механизми за събитията от анафилактичен тип след прилагане на HIPRABOVIS PNEUMOS инжекционна емулсия при говеда или на потенциалните фактори, които могат да спомагат за такива събития.

Комитетът разглежда текущите и планираните проучвания, подкрепени от притежателя на лиценза за употреба, за проучване на потенциалната връзка между HIPRABOVIS PNEUMOS инжекционна емулсия при говеда и нежеланите събития от анафилактичен тип. Едно клинично изпитване изследва възможната роля на ваксините срещу говеждия респираторно-синцитиален вирус, като възможен предразполагащ фактор за нежеланите събития след употреба на HIPRABOVIS PNEUMOS инжекционна емулсия при говеда. Счита се, че условията, при които е проведено проучването, и ограниченият брой на включените животни са недостатъчни, за да се извлекат категорични заключения, които да обяснят увеличението при нежеланите събития от анафилактичен тип, които се наблюдават на терен, или за да се препоръчат мерки за намаляване на риска от такива събития. В ход е второ проучване, също изследващо потенциалната роля на ваксините срещу говежди респираторно-синцитиален вирус, като предразполагащ фактор, и до края на юли 2011 г. се очакват резултатите от него. Счита се, че акцентът, поставен от притежателя на лиценза за употреба върху изследването на ролята на инфекцията с говежди респираторно-синцитиален вирус или ваксинация, да бъде следван за изключването на други възможни рискови фактори, които могат да допринасят за нежеланите събития. Препоръчва се нови проучвания на всички потенциални спомагащи фактори да бъдат изследвани допълнително от притежателя на лиценза за употреба.

Комитетът взема предвид мерките, предложени от притежателя на лиценза за употреба, за облекчение на риска от нежеланите събития от анафилактичен тип, вследствие на употребата на продукта. В отсъствието на разпозната причина в основата за нежелани събития, наблюдавани по това време, предложените промени в кратката характеристика на продукта и информацията на продукта като цяло не се считат за достатъчни за минимизиране на риска от събития от анафилактичен тип след прилагане на HIPRABOVIS PNEUMOS инжекционна емулсия при говедата при разрешените условия на употреба. Въпреки че се счита, че може да бъде полезно да се преразгледа текстът на кратката характеристика на продукта в бъдеще, за да отразява по-точно честотата и тежестта на съобщаваните нежелани събития, такава промяна не се счита за адекватна мярка за решаване на проблема, касаещ събития от анафилактичен тип. Отбелязва се, че от март 2011 г. притежателят на лиценза за употреба доброволно е спрял продажбите на продукта във всички засегнати държави-членки на ЕС, където продуктът е лицензиран.

Като се признават ограниченията, присъщи на данните за лекарствената безопасност и ограниченият размер на клиничното проучване, проведено от притежателя на лиценза за употреба, след оценяване на наличните данни, CVMP заключава, че гореспоменатите открития предоставят доказателство за предполагае на връзка между наблюдаваните събития от анафилактичен тип и приложението на HIPRABOVIS PNEUMOS инжекционна емулсия при говеда. Механизмът в основата и потенциалните спомагащи фактори, свързани със събитията, все още предстои да бъдат разяснени. Понастоящем е в ход лабораторно изпитване, като ще бъдат необходими допълнителни проучвания за определяне на причината(ите) в основата на съобщените събития от анафилактичен тип.

3. Оценка на съотношението полза/риск

HIPRABOVIS PNEUMOS инжекционна емулсия при говеда е единствената ваксина, която понастоящем е разрешена в ЕС с комбинацията от активни съставки *Mannheimia haemolytica* и *Histophilus somni*. Тя увеличава обхвата на наличните варианти за ваксина. Ваксината се очаква да донесе полза за здравето и доброто състояние на стадото, като намали клиничните симптоми и белодробните лезии, причинени от *Mannheimia haemolytica* серотип A1 и *Histophilus somni* при говедата. Като се признават ползите за здравето и благополучието на животните, както и икономическите ползи от ваксинацията срещу говежда респираторна болест, HIPRABOVIS PNEUMOS инжекционна емулсия при говеда не е жизнено важна ваксина за говедата.

Съществуват валидни алтернативни терапевтични и контролиращи средства, които могат да се намерят на пазара в ЕС, за контролиране на заболяванията, причинени от *Mannheimia haemolytica* и *Histophilus somni*.

Основните рискове, свързани с продукта, се отнасят до възможността за събития от анафилактичен тип при лекуваните животни, някои от които са били фатални. Във Франция, честотата на съобщените събития от анафилактичен тип е оценена на 0,177 % или 1 засегнато животно от 560 лекувани животни. Между 1 април 2010 г. и 28 февруари 2011 г. общата честота за ЕС за нежеланите събития, съобщени след употреба на продукта, е оценена на 0,048 % (или „редки“) между 1 април 2010 г. и 28 февруари 2011 г., а честотата на смъртните случаи е 0,0087 % (или „много редки“). Честотата на събитията от анафилактичен тип, съобщени след употребата на продукта, се увеличава забележимо от октомври 2010 г. в Белгия, Франция и Италия, в сравнение с други засегнати държави-членки. На базата на данни за безопасността след лицензирането, няма доказателства, че продуктът представлява риск за потребителя, консуматора или околната среда.

Оценяваните данни предполагат връзка между ваксинирането на говедата с HIPRABOVIS PNEUMOS инжекционна емулсия при говеда и появата на събития от анафилактичен тип, които в последно време са се увеличили в някои държави-членки на ЕС. Механизмът в основата за наблюдаваните събития и потенциалните спомагателни фактори са неизвестни понастоящем и са предмет на продължаващи изследвания. Тъй като подлежащата причина(подлежащите причини) все още не са определени, не могат да бъдат идентифицирани подходящи коригиращи мерки, които да минимализират риска от такива нежелани събития. Притежателят на лиценза за употреба е взел предпазни мерки, за да спре продажбите на продукта в рамките на ЕС.

Тъй като понастоящем не могат да бъдат наложени никакви коригиращи мерки, не може да се изключи възможността сериозните нежелани събития, съобщени в някои държави-членки, да се наблюдават също и в други, които досега са били незасегнати. Потенциалният риск от такива събития след употреба на продукта е счетен за неприемлив в сравнение с предоставените ползи. CVMP заключава, че общото съотношение полза/риск за продукта е неблагоприятно при разрешените условия на употреба.

Основания за временно спиране на лицензите за употреба

Като се има предвид, че

- нежеланите събития от анафилактичен тип, съобщени след употребата на HIPRABOVIS PNEUMOS инжекционна емулсия при говеда, някои от които са фатални, предполагат връзка с продукта;
- причината в основата за наблюдаваните нежелани събития все още предстои да бъде определена и следователно не могат да бъдат препоръчани никакви специфични мерки за гарантиране, че продуктът не е свързан с приемлив риск от събития от анафилактичен тип, някои от които фатални, при разрешените условия на употреба;
- CVMP заключава, че съотношението полза/риск за HIPRABOVIS PNEUMOS инжекционна емулсия при говеда е неблагоприятно при разрешените условия на употреба;

поради това, в съответствие с член 83, параграф 1, буква а) на Директива 2001/82/ЕО CVMP препоръчва временното спиране на лицензите за употреба на ветеринарномедицинските продукти, споменати в Приложение I на становището на CVMP.

Условия за отмяна на временното спиране

Националните компетентни органи, координирани от референтната държава-членка, трябва да гарантират, че следните условия са изпълнени от притежателя на лиценза за употреба:

Притежателят на лиценза за употреба трябва да изследва качествена природа на наблюдаваните нежелани събития; да изследва потенциалните фактори, които могат да обяснят наблюдаваните регионални различия, касаещи нежеланите събития; и да предложи подходящи мерки за облекчаване на риска от поява на такива нежелани събития, за да демонстрира благоприятно съотношение полза/риск за продукта при употребата му в съответствие с препоръките на кратката характеристика на продукта.